

- [13] R. R. Kuntz & G. J. Mainz, résultats non publiés.
[14] R. R. Kuntz, J. phys. Chemistry 69, 4396 (1965).
[15] A. Menger & T. Gäumann, Helv. 52, 2477 (1969).
[16] S. [3]: a) p. 232; b) p. 235; c) p. 218; d) p. 241; e) p. 226.
[17] T. Gäumann, S. Rappoport & A. Ruf, J. phys. Chemistry, 76, 3851 (1972).
[18] R. D. Koob & L. Kevan, Trans. Farad. Soc. 64, 422 (1968).
[19] R. R. Kuntz, J. phys. Chemistry 69, 2291 (1965).
[20] J. V. Gaven, W. H. Stockmayer & J. S. Waugh, J. chem. Physics 37, 1188 (1962).
[21] S. Rappoport & T. Gäumann, Helv. 56, 531 (1973)
[22] R. A. Holroyd & G. W. Klein, J. Amer. chem. Soc. 84, 4000 (1962).
[23] D. Perner & R. H. Schuler, J. phys. Chemistry 70, 2224 (1966).
[24] R. O. Koch, J. P. Houtman & W. A. Cramer, J. Amer. chem. Soc. 90, 3326 (1968).
[25] W. E. Falconer & R. Salovey, J. chem. Physics 44, 3151 (1966).
[26] W. P. Bishop & R. F. Firestone, J. phys. Chemistry 74, 2274 (1970).
[27] G. Meissner & A. Henglein, Ber. Bunsenges. physic. Chem. 69, 264 (1965).
[28] L. A. Rajbenbach & U. Kaldor, J. chem. Physics 47, 242 (1967).
[29] Shoji Shida, Noboru Fujisaki & Yoshihiko Hatano, J. chem. Physics 49, 4571 (1968).
[30] A. Horowitz & L. A. Rajbenbach, J. chem. Physics 48, 4278 (1968).
[31] T. Gäumann & A. Ruf, Proc. of the Symp. on the Mechanisms of Hydrocarbon Reactions, Siofok, sous presse.
[32] W. E. Falconer & R. Salovey, J. physic. Chemistry 70, 3203 (1966).
[33] T. Gäumann, résultats non publiés.

296. Synthèse de sucres ramifiés et de sucres aminés ramifiés

Communication préliminaire¹⁾

par Jean-Marc Bourgeois

Institut de Chimie de l'Université, 51, Av. de Bellevaux, 2000 Neuchâtel

(8. XI. 73)

Summary. When treated with cyanide ion, 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofuranos-3-ulose yields one or the other of the two corresponding epimeric cyanhydrines, depending on the experimental conditions. One of these epimers, reacted with ammonium cyanide, yields the corresponding amino-nitrile, the other being unreactive. Several derivatives of these compounds are briefly described.

La présence de divers sucres aminés dans les antibiotiques et la mise en évidence d'un sucre ramifié aminé au point de ramification dans la vancomycine [1], nous ont incité à synthétiser quelques nouveaux produits de ce dernier type. Il existe peu d'exemples de ces synthèses dans la littérature. Les méthodes utilisées jusqu'à ce jour ont été la cyclisation de dialdéhydes avec le nitroéthane, le nitro-1-propane ou le nitracétate d'éthyle suivie de la réduction du groupement NO₂ [2-3], la synthèse des hydantoïnes selon Bucherer suivie d'hydrolyse des fonctions amides [4], enfin, l'action de la benzylamine sur un dérivé cyanovinylidénique en C(3) [5].

Dans la présente communication, nous décrivons une préparation de sucre aminé ramifié par la synthèse de Strecker. Cette méthode, appliquée directement à l'hydrate du di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-ribo-hexofurannosul-3-ose **1**, entraîne la destruc-

¹⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

Schéma



1	R ₁ = OH	R ₂ = OH		
2, 3	R ₁ = CN	R ₂ = OH		
4, 5	R ₁ = CN	R ₂ = OAc	6, 7	R ₁ = CN R ₂ = OAc R ₃ = OAc
9	R ₁ = CN	R ₂ = NH ₂	8	R ₁ = CN R ₂ = OCH ₃ R ₃ = OAc
10	R ₁ = CN	R ₂ = NHAc		
11, 12	R ₁ = CONH ₂	R ₂ = OH		
13	R ₁ = CONH ₂	R ₂ = NH ₂		

tion du produit de départ par tous les modes opératoires utilisés. Nous avons donc travaillé avec une cyanhydrine **2** dérivée de **1**.

Traité par un cyanure alcalin, **1** donne **3** avec un faible rendement (10–20%), le milieu devenant très basique. En présence d'un tampon ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$), **1** donne **2**, épimère en C(3) de **3**, avec un excellent rendement (90%). Les propriétés de **3** sont décrites dans [5]; les propriétés de **2** sont les suivantes²⁾: F. 54–56°; $[\alpha]_D^{21} = +9^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). – IR. (KBr): 3460 cm^{-1} (ν_{OH}), pas de C=O. – RMN.: (60 MHz, CDCl_3)³⁾ 4,08, *d*, 1p., $J_{1,2} = 3,8\text{ Hz}$ (H–C(1)); 5,21, *d*, 1p., (H–C(2)); 5,38–6,26, *m*, 4p., (H–C(4), H–C(5), H_a–C(6), H_b–C(6)); 6,32–6,48, *m*, 1 p. échangeable avec D₂O, (OH(3)); 8,40, 8,52 et 8,61, 3s, 3,3 et 6p. (CMe₂). – SM.: 243 ($\text{M}^+ - \text{HCN} - \text{CH}_3^+$).

Le rôle du pH est donc primordial et son contrôle permet d'orienter la réaction vers **2** ou **3**. Afin d'améliorer le rendement en **3**, épimère thermodynamiquement le plus stable, nous avons placé **2** dans les conditions de la réaction (Et_2O , H_2O , NaOH, KCN); après 12h, la transformation en **3** est totale et le rendement satisfaisant (50%). En milieu polaire aprotique (DMF ou CH_3CN , KCN), la transformation de **2** en **3** est quantitative en quelques heures.

L'attribution des configurations au niveau de C(3) par la spectroscopie de RMN. conventionnelle est difficile en raison de l'absence de proton sur ce carbone. Le meilleur critère de configuration serait, dans ce cas, la cyclisation entre l'hydroxyle des atomes C(5) ou C(6) et un groupement fonctionnel adéquat porté par le C(3) des produits de configuration *allo*. Cette réaction n'a pas encore été réalisée de façon certaine, aussi n'avons-nous pas précisé la configuration au niveau de C(3). La configuration *allo* avait été attribuée à **3** [5] sur la base de la stéréospécificité habituelle des réactions d'additions nucléophiles sur le carbonyle de **1** due au fort encombrement stérique de la face inférieure de la molécule. Les travaux que nous décrivons montrent que, dès lors que la réaction est sous contrôle thermodynamique, de telles généralisations ne

²⁾ Tous les nouveaux produits isolés présentent des SM. et des analyses élémentaires en accord avec les structures proposées.

³⁾ Les déplacements chimiques sont donnés en valeur de τ ; p = proton, s = singulet, *d* = doublet, *m* = multiplet.

sont pas possibles. Remarquons d'ailleurs que l'addition de l'anion conjugué du nitrométhane donne aussi un mélange d'épimères selon les conditions opératoires [6]. La configuration au niveau de C(4) est conservée dans les deux cyanhydrines qui redonnent **1** sous forme anhydre par distillation (160°, 10⁻² Torr).

La formation des cyanhydrines dérivées de **1** est donc une nouvelle voie d'accès aux sucres ramifiés de type A des configurations *gluco* et *allo*; elle donne d'excellents rendements en stéréoisomères purs, porteurs du groupement nitrile, précurseur de plusieurs fonctions. Des travaux sur ce sujet sont en cours dans notre laboratoire.

Nous avons préparé un certain nombre de dérivés acétylés des cyanhydrines obtenues. Ces composés (**4** à **8**) présentent les propriétés suivantes: **4**: F. 114,2–115°; $[\alpha]_D^{21} = +48^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃); **5**: F. 125,6–126,2°; $[\alpha]_D^{21} = +28^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl₃); **6**: F. 129,5–130,5°; $[\alpha]_D^{21} = +71^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃); **7**: F. 92–93,5°; $[\alpha]_D^{21} = +81^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃); **8**: F. 115,4–118,4°; $[\alpha]_D^{21} = +78^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃).

Traité par KCN, NH₄Cl et KOH dans le DMF à chaud, **2** donne un mélange (*ca.* 1:1) de **3** et **9** avec un rendement total de l'ordre de 60%. **9** est facilement isolé du mélange réactionnel par extraction acide. Traité dans les mêmes conditions que **2**, **3** n'est pas modifié.

La présence simultanée des groupements CN et NH₂ dans **9** est confirmée par les pics du spectre IR. à 3385 et 3315 cm⁻¹ (ν NH₂), 2235 cm⁻¹ (ν CN) et à 1580 cm⁻¹ (δ NH). Les propriétés de **9** sont les suivantes: F. 81,1–81,9°; $[\alpha]_D^{21} = +4^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃). – RMN. (60 MHz, CDCl₃): 4,10, *d*, 1p., $J_{1,2} = 3,6$ Hz (H–C(1)); 5,26, *d*, 1p. (H–C(2)); 5,45–6,43, *m*, 4p., (H–C(4), H–C(5), H_a–C(6), H_b–C(6)); 7,51–7,88, *m*, 2p. échangeables par D₂O, (NH₂); 8,44, 8,55, 8,63 et 8,75, 4s, 4 × 3p. (CMe₂). – SM.: 269 ($M^+ - CH_3^+$), 242 ($M^+ - HCN - CH_3^+$).

L'effet produit par l'acétylation du groupement amino de **9** sur le déplacement chimique de H–C(2) en RMN. (déblindage de 0,64 ppm) est comparable à celui produit par l'acétylation de HO–C(3) de **2** (déblindage de 0,40 ppm). Ceci indique qu'il y a rétention de la configuration lors du passage de la cyanhydrine à l'amino-nitrile, ce qui est encore confirmé d'une part par l'aspect des spectres RMN., d'autre part par les similitudes dans les réactivités de **2** et **9**. Le dérivé acétylé de **9**, **10**, présente les propriétés suivantes: F. 132,8–134,5°; $[\alpha]_D^{21} = -3,4^\circ$, ($c = 0,3$, CHCl₃).

Soumis à une oxydation, (H₂O₂, OH⁻), **2**, **3** et **9** donnent les amides correspondants **11**, **12** et **13**, comme le prouvent les spectres IR.: **11**: 3410, 3380, 3303, 3260 et 3205 cm⁻¹ (ν OH, δ NH₂), 1665 cm⁻¹ (ν C=O), 1616 cm⁻¹ (δ NH); **12**: 3450, 3350 large et 3195 cm⁻¹ (ν OH, ν NH₂), 1675 cm⁻¹ (ν C=O), 1612 cm⁻¹ (δ NH); **13**: 3472, 3432, 3332, 3307 et 3288 cm⁻¹ (ν NH₂), 1689 cm⁻¹ (ν C=O), 1610, 1585 cm⁻¹ (δ NH). Autres propriétés de ces trois produits: **11**: F. 172,9–173,3°; $[\alpha]_D^{21} = +23^\circ$ ($c = 0,2$, CHCl₃); **12**: F. 172,7–173,4°; $[\alpha]_D^{21} = +40^\circ$ ($c = 0,4$, CHCl₃); **13**: F. 152,9–154°; $[\alpha]_D^{21} = +4^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl₃).

L'amino-nitrile **9**, son dérivé acétylé **10**, ainsi que les trois amides **11**, **12** et **13** sont d'excellents substrats pour une série de réactions qui font l'objet de nos présents travaux.

Ces recherches ont été réalisées dans les laboratoires du professeur A. Jacot-Guillarmod à qui nous adressons tous nos remerciements. Nous remercions bien vivement le professeur J. M. J. Tronchet de ses conseils et le professeur R. Tabacchi de l'enregistrement des SM. et des spectres de RMN.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *W. D. Weringa, D. H. Williams, J. Feeny, J. P. Brown & R. W. King*, J. chem. Soc., Perkin Trans. 1, 443 (1972); *R. M. Smith, R. W. Johnson & R. D. Guthrie*, Chem. Commun. 1972, 361; *G. Lukacs & R. M. Smith*, Bull. Soc. chim. France 10, 3995 (1972).
- [2] *S. W. Gunner, R. D. King, W. G. Overend & N. R. Williams*, J. chem. Soc. [C], 1954 (1970).
- [3] *H. Yanagisawa, M. Kinoshita & S. Umezawa*, Bull. Soc. chim. Japan 42, 1719 (1969).
- [4] *H. Yanagisawa, M. Kinoshita & S. Urnezawa*, Bull. Soc. chim. Japan 43, 246 (1970).
- [5] *J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois*, Carbohydrate Res. 29, 373 (1973).
- [6] *A. Rosenthal, K. S. Ong, D. Baker*, Carbohydrate Res. 13, 113 (1970).

297. Stereospecific Synthesis of a 9, 11, 12, 13, 13a, 14-hexahydro-dibenzo(*f, h*)pyrrolo(1,2-*b*)isoquinoline-alkaloid

Preliminary communication

by **Ludwig Faber** and **Wolfgang Wiegrebe**

Pharmazeutisches Institut, Berne

(12. XI. 73)

Several syntheses of the title-type alkaloids starting from chiral proline-derivatives, are described in the literature [1-4]. All these routes produce racemates because they include intermediates with a carbonyl-group α to the asymmetrically substituted carbon-atom C(13a). We avoided racemisation by using the proline derivative III [5] and cyclising the phenanthrene-moiety at a late stage of our synthetic route, shown in the following schemes:

